

VU Research Portal

Preactive Lesions in Multiple Sclerosis

Peferoen, L.A.N.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Peferoen, L. A. N. (2016). *Preactive Lesions in Multiple Sclerosis: The key to resolving lesion formation*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

APPENDICES

About the author

List of publications

Dankwoord

About the author

Laura was born on January 5th 1988. Two weeks late, but all set to start the big Adventure of Life. She was a lively child. Curious and interested, absorbing knowledge and impressions of the world around her. She enjoyed school. And sports, and music, and ballet. She loved it all.

So after finishing the VWO at the Jac.P.Thijssse college in Castricum the most obvious choice to combine science and people was Medicine. In 2006 she started at the Vrije Universiteit in Amsterdam.



A nursing course in Surinam, an internship in London and many travels abroad broadened her horizon, while growing up in North Holland in a Belgian family has made her aware of the more subtle differences between cultures.

For her scientific internship during her Master she went to the Queen Mary University in London, after acquiring the necessary skills in the neuropathology lab at the VUmc.

She looked into EBV as a possible trigger for MS under supervision of prof. S. Amor and prof. J.M. Middeldorp, the results of which – although negative – led to a first publication in Brain and got her (hooked) on research.

The following years of clinical internships however fanned her commitment to the patients and when obtaining her MD degree at the age of 23 she faced a dilemma. She decided future patients would benefit from some maturity and more in-depth pathogenic knowledge and she returned to the pathology department of the VUmc to take on a PhD position.

Under supervision of prof. S. Amor and prof. P. van der Valk she dived into the mechanisms that might cause MS hoping this might lead to a better understanding and eventually curing of the disease.

The result of this work is presented in several papers and summarized in this thesis. (Preactive lesions in multiple sclerosis – the key to resolving lesion formation)

Four years was not enough to find the answers, but enough for Laura to intensify her drive to help patients through research.

Therefore, after finalizing her current position as a postdoc with the Alzheimer's group she starts her residency training to become a neuropathologist at the VUmc in January 2017.

Regina Peferoen-Baert

List of publications

Peferoen LAN, Breur M, van de Berg S, Peferoen-Baert R, Boddeke EHWGM, van der Valk P, Pryce G, van Noort JM, Baker D, Amor S. Ageing and recurrent episodes of neuroinflammation promote progressive experimental autoimmune encephalomyelitis in Biozzi ABH mice. *Immunology*. 2016 Oct;149(2):146–56.

Burm SM, **Peferoen LAN**, Zuiderwijk-Sick EA, Haanstra KG, 't Hart BA, van der Valk P, Amor S, Bauer J, Bajramovic JJ. Expression of IL-1 β in rhesus EAE and MS lesions is mainly induced in the CNS itself. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):138.

Ummenthum K*, **Peferoen LAN***, Finardi A, Baker D, Pryce G, Mantovani A, Bsibsi M, Bottazzi B, Peferoen-Baert R, van der Valk P, Garlanda C, Kipp M, Furlan R, van Noort JM, Amor S. Pentraxin-3 is upregulated in the central nervous system during MS and EAE, but does not modulate experimental neurological disease. *Eur J Immunol*. 2016 Mar;46(3):701–11.

* authors contributed equally

Rachmawati D, **Peferoen LAN**, Vogel DYS, Alsalem IWA, Amor S, Bontkes HJ, von Blomberg BM, Scheper RJ, van Hoogstraten IM. Metal ions potentiate microglia responsiveness to endotoxin. *J Neuroimmunol*. 2016 Feb 15;291:89–95.

Peferoen LAN, Gerritsen WH, Breur M, Ummenthum KMD, Peferoen-Baert RMB, van der Valk P, van Noort JM, Amor S. Small heat shock proteins are induced during multiple sclerosis lesion development in white but not grey matter. *Acta Neuropathol Commun*. 2015;3:87.

Vogel DYS, Kooij G, Heijnen PDAM, Breur M, **Peferoen LAN**, van der Valk P, de Vries HE, Amor S, Dijkstra CD. GM-CSF promotes migration of human monocytes across the blood brain barrier. *Eur J Immunol*. 2015 Jun;45(6):1808–19.

Peferoen LAN*, Vogel DYS*, Ummenthum K, Breur M, Heijnen PDAM, Gerritsen WH, Peferoen-Baert RM, van der Valk P, Dijkstra CD, Amor S. Activation status of human microglia is dependent on lesion formation stage and remyelination in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015 Jan;74(1):48–63.

* authors contributed equally

Pegtél DM, **Peferoen L**, Amor S. Extracellular vesicles as modulators of cell-to-cell communication in the healthy and diseased brain. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci*. 2014 Sep 26;369(1652).

Bsibsi M, **Peferoen LAN**, Holtman IR, Nacken PJ, Gerritsen WH, Witte ME, van Horssen J, Eggen BJ, van der Valk P, Amor S, van Noort JM. Demyelination during multiple sclerosis is associated with combined activation of microglia/macrophages by IFN- γ and alpha B-crystallin. *Acta Neuropathol*. 2014 Aug;128(2):215–29.

Amor S, **Peferoen LAN**, Vogel DYS, Breur M, van der Valk P, Baker D, van Noort JM. Inflammation in neurodegenerative diseases--an update. *Immunology*. 2014 Jun;142(2):151–66.

Peferoen L, Kipp M, van der Valk P, van Noort JM, Amor S. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system. *Immunology*. 2014 Mar;141(3):302–13.

Peferoen L, Kattenbelt M, Lodder L, van der Valk P, van Noort JM, Amor S. Demyelinating Disorders of the CNS. In: Woodroffe N, Amor S, editors. *Neuroinflammation and CNS Disorders* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014

Van Horssen J, Singh S, van der Pol S, Kipp M, Lim JL, **Peferoen L**, Gerritsen W, Kooi EJ, Witte ME, Geurts JJ, de Vries HE, Peferoen-Baert R, van den Elsen PJ, van der Valk P, Amor S. Clusters of activated microglia in normal-appearing white matter show signs of innate immune activation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:156.

Peferoen LAN, Lamers F, Lodder LNR, Gerritsen WH, Huitinga I, Melief J, Giovannoni G, Meier U, Hintzen RQ, Verjans GM, van Nierop GP, Vos W, Peferoen-Baert RM, Middeldorp JM, van der Valk P, Amor S. Epstein Barr virus is not a characteristic feature in the central nervous system in established multiple sclerosis. *Brain*. 2010 May;133(Pt 5):e137.

Dankwoord

Exact vijf jaar na het uitspreken van de artseneed zal ik de inhoud van deze thesis verdedigen voor de leescommissie. Dit was nooit gelukt zonder de hulp van anderen. Ik wil dan ook iedereen bedanken die op enige wijze heeft bijgedragen aan dit proefschrift, zowel op wetenschappelijk als persoonlijk vlak.

Het zou het meest beleefd zijn om te beginnen met de promotoren en co-promotoren. Maar, mam, zonder jou had ik hier nooit gestaan. Wat voor de meeste collega's toch even spannend was in het begin, was voor ons nooit een probleem. Jij de baas thuis en ik die in het lab. Dank je wel voor al je inhoudelijke input, het taalkundig checken van mijn papers en het leuke samenwerken. Maar vooral dank je wel voor een liefdevol en warm thuis, waar Jasmin en ik gestimuleerd werden om onszelf te ontplooien tot diegenen die we nu zijn. Hier wil ik jou ook voor bedanken, paps. Jij en mama hebben ons geleerd om weloverwogen keuzes te maken, waar jij altijd nog even de advocaat van de duivel moet zijn om ervoor te zorgen dat we het wel heel zeker zijn. Daarnaast wil ik jou en Jasmin bedanken voor het geduld wanneer mama en ik het weer eens hadden over het werk - en dat gebeurde vaak en uitgebreid - onze verhalen moeten niet altijd even interessant geweest zijn voor jullie. Hoewel, de adviezen en ideeën die werden gegeven vanuit jullie perspectief waren zeer verfrissend en waardevol. Lieve Miens, ik heb zo veel gehad aan je duidelijke meningen en tips die je altijd geeft. Blijf daar alsjeblieft mee doorgaan! Het is zo'n fijn gevoel om te weten dat ik altijd bij je terecht kan, 'Best sistah evah'!

Ik ben gezegend met zo'n lieve familie, met onze familieberaden en onze lange natafelsessies waarin alles besproken kan worden. Dank jullie wel!

Dear Sandra, a family girl like me was very happy with your familiar way of managing our group. First with Baukje, Wouter, Daphne and my mum (or should I say Regina) and later on with Kimberley, Marjolein and still my mum. Everyone is always welcome and this open environment makes the MS group a nice place to develop oneself. Thus when you asked me to do a PhD several years after my scientific internship in your group, I was very happy to get this chance. Thank you for all the beautiful opportunities you have given me, the conferences you took me to, the wide network you introduced me to and all the collaborations that led to interesting research and frequently a paper. Furthermore, thank you for all the social events you (and Hans) organised: drinks, summer BBQs, Christmas dinners and the legendary cake you brought in every year. Although I'm looking forward to all the new adventures to come, I can hardly believe that my PhD will come to an end.

Beste Paul, bedankt voor het vertrouwen dat je in mij hebt gehad om mijn promotieonderzoek in de MS-groep te mogen doen en straks ook om aan de opleiding pathologie te beginnen. Jouw enthousiasme voor het vak heeft mij getriggerd en ik kijk er enorm naar uit in januari te starten met de opleiding en heel veel nieuwe dingen te leren.

Dear Markus, I remember your enthusiasm about research during our first time we met in the sun drinking a coffee. That was very inspiring. Thank you for all the things I have learned from you.

Beste leden van de leescommissie, bedankt voor het nemen van de tijd om mijn boekje te lezen en te beoordelen. Ik kijk er naar uit om tijdens mijn verdediging met jullie van gedachten te wisselen over de gepresenteerde data in de verschillende hoofdstukken / Dear members of the reading committee thank you for taking the time to read and review this thesis, I'm looking forward to exchanging thoughts on the data presented in the different chapters during my defense.

- Prof. Dr. Woodroffe, dear Nicola, thank you for the nice time I had during the ESNi meeting and the interesting discussions we had.
- Prof. Dr. Giovannoni, dear Gavin, this all started with the opportunity to come to your lab in London to do my research internship. It is unfortunate you can't be there during my defense.
- Prof. Dr. Baker, dear David, you made the time spent on my internship at the QMUL great and it was always a pleasure to see you during meetings.
- Prof. dr. Dijkstra, beste Christien, in het tweede jaar van mijn studie geneeskunde was je mijn mentor en die rol ben je altijd blijven vervullen in goede en kwade dagen. Dank je wel voor de fijne gesprekken, het leuke congres bezoek in Berlijn en de prettige samenwerking.
- Prof. dr. Middeldorp, beste Jaap, acht jaar geleden had ik nooit kunnen bedenken dat ik hier zou staan. Jouw samenwerking met Sandra heeft voor mij geresulteerd in een fantastische stage en uiteindelijk dit promotietraject. Dat je nu plaats neemt in mijn commissie maakt de cirkel rond.
- Prof. dr. Boddeke, beste Erik, bedankt voor een vruchtbare samenwerking die heeft geleid tot een mooi artikel.
- Prof. dr. Van Horssen, beste Jack, de afgelopen jaren waren er veel leuke babbels en gezellige momenten tijdens congressen, MS-dagen en pathologie uitjes. Ik kijk uit naar je vragen!
- Dr. Bajramovic, beste Jeffrey, we spraken elkaar vooral tijdens congressen, een gezellige borrel zat je scherpe analyses nooit in de weg.
- Dr. Bugiani, dear Marianna, thank you for the wonderful collaboration on the X-ALD project. Your enthusiasm for research and pathology is so contagious. I'm looking forward to the forthcoming years where I will get the opportunity to be supervised by and learn from you.

Lieve Kimberley en Marjolein, ik vind het zo fijn dat jullie naast me staan als ik voor bovenstaande commissie dit boekje mag verdedigen. Beiden zijn jullie begonnen als student in de MS-groep en uitgegroeid tot onmisbare analisten in het lab, maar voor mij persoonlijk ook als een superleuk stel vriendinnen. Bedankt voor al het werk dat jullie gedaan hebben, maar vooral bedankt voor jullie mening over ongeveer alles, alle verhalen die we konden delen en alle gezellige uitjes. Het houdt hier niet op!

Dear co-authors, thank you for all your hard work and input, it was a pleasure working with you/ Beste co-auteurs, bedankt voor al het harde werk en jullie input, ik vond het een plezier om met jullie samen te werken. Graag zou ik nog een aantal mensen in het bijzonder willen bedanken.

- Wouter: alle experimenten die je hebt gedaan, je enorme kennis, je geduld en je gezelligheid in het lab.
- Hans: voor de leuke projecten die we samen deden, het kritisch doorlezen van de papers, je commentaren, ik heb heel veel van je geleerd.

- Malika: voor de plezierige samenwerking en je tips over de microglia
- Saskia: in Boston zaten we naast elkaar en het klikte meteen. Als je naar de VU kwam om te snijden en te kleuren konden we het nuttige met het aangename combineren, met een mooi paper en heel veel gezellige etentjes als resultaat.
- Anna-Lena: vooral jouw geduld werd op de proef gesteld, maar nu zijn we toch bijna zover om ons artikel te gaan submitten. De samenwerking was leuk.
- Daphne: als promovenda een jaar boven mij had je dingen al ontdekt en uitgezocht en je deelde graag je ervaringen tijdens een kop koffie. Samen bedachten we het plan om het microgliaproject te doen en het bleek dat we elkaar goed aanvulden. Het was heel fijn om met je samen te werken. Ik kijk er dan ook naar uit om in de toekomst weer collega's te worden.

Hoewel niet als co-auteur betrokken bij de verschillende artikelen, waren de volgende mensen essentieel tijdens mijn promotietraject:

- Het was nooit gelukt zonder al het materiaal van de Nederlandse Hersenbank. Ik wil graag iedereen bij de hersenbank, en in het bijzonder Michiel, bedanken voor jullie werk.
- Marlies, als hoofd van het neurolab en verantwoordelijk voor de bestellingen had ik niet zonder je gekund. En ook dat kopje koffie 's ochtends was onmisbaar om mijn dag goed te beginnen.
- Alle andere collega's bij de neuropathologie, oud (Baukje, Philip, Elise) en nieuw (Annemieke, David, Tjado, Anke, Baayla, Andrea, Prya) bedankt voor de fijne werksfeer
- Alle studenten die mij hielpen, en in het bijzonder Zohra, bedankt voor jullie inzet
- Voor al de verschillende projecten moesten veel plaatjes gemaakt worden, Jaap en Ron, bedankt voor al jullie hulp bij het maken en bewerken van de foto's.

Tijdens mijn promotieonderzoek had je niet zo'n prominente rol, maar des te meer nadat mijn contract eindigde: Jeroen, bedankt voor alle mogelijkheden die je me geboden hebt. De ruimte om rustig mijn boekje af te maken, een perfecte overgang tussen mijn PhD en de opleiding pathologie, een super interessant project, een zeer boeiend congres en zoveel nieuwe dingen om te leren. Bedankt voor dit alles.

Afgelopen vijf jaar heb ik gemerkt dat een optimale werk/privé-balans essentieel is om gelukkig te zijn. Lieve familie, schoonfamilie en vrienden bedankt dat jullie het werk in evenwicht hielden.

Tot slot, de laatste woorden van dank en ook de laatste woorden van dit boekje wil ik gebruiken om jou te bedanken, lieve Jens. Toen ik begon aan dit promotietraject, zijn wij ook begonnen aan ons avontuur. Dank je wel dat je zorgt voor een veilige thuishaven, dat je me motiveert, stimuleert, maar ook afremt indien nodig. Dank je wel voor al je steun en liefde! Met deze woorden eindigt het hoofdstuk 'promotie onderzoek', ik kan niet wachten om samen met jou aan het volgende te beginnen!